

DER KOHLEHYDRATHAUSHALT BEI FETTSÜCHTIGEN PATIENTEN VOR UND NACH JEJUNOILEOSTOMIE

von

Franz Xaver Michael Josef Münkel

aus

Herzogenaurach

1976
—

1977 № 57

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der

Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv. Doz. Dr. B. Husemann

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Dezember 1976

Meinen Eltern und Gabi
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Angewandte Linguistik / Deutsch als Fremdsprache

- 1. Einführung
- 1.1. Definition von Texten
- 1.2. Textstrukturanalyse: Bedeutung des Textes

2. Textanalyse

- 2.1. ... Den Körper mindre, mehr Deinen Wert
- 2.2. Laß ab vom Schlemmen, wisse, daß das Grab
- 2.3. Dir dreimal weiter gähnt als anderen Menschen ...

3. Textinterpretation

- 3.1.1. Textinterpretation: Analyse des Textes
- 3.1.2. Textinterpretation: Analyse des Kontextes
- 3.2. Shakespeare: Heinrich IV., II. Teil, 5. Aufzug, 5. Szene

4. Textproduktion

- 4.1. Textproduktion: Analyse
- 4.1.1. Textproduktion: Analyse des Textes
- 4.1.2. Textproduktion: Analyse des Kontextes
- 4.2. Textproduktion: Produktion
- 4.2.1. Textproduktion: Produktion des Textes
- 4.2.2. Textproduktion: Produktion des Kontextes

INHALTSVERZEICHNIS

=====

1. Einleitung

- 1.1. Definition der Fettsucht
- 1.2. Sozialmedizinische Bedeutung der Fettsucht

2. Methodik

- 2.1. Operatives Vorgehen
- 2.2. Patientenkollektiv und Operationsindikation
- 2.3. Durchgeführte Untersuchungen
- 2.4. Durchführung des oralen Glucose-Toleranz-Tests
- 2.5. Insulin
- 2.5.1. Bestimmung des Insulin-Plasmaspiegels, nüchtern
- 2.5.2. Bestimmung des Insulin-Plasmaspiegels, nach Belastung
- 2.6. Wachstumshormon (STH)
- 2.6.1. Bestimmung der STH-Werte, nüchtern
- 2.6.2. Bestimmung der STH-Werte, nach körperlicher Belastung
- 2.7. Statistische Auswertung

3. Ergebnisse

- 3.1. Orale Glucose-Belastung
 - 3.1.1. Patienten mit KH-Intoleranz (Diabetiker)
 - 3.1.2. Patienten mit normaler KH-Toleranz
- 3.2. Insulinbestimmung
 - 3.2.1. Insulinspiegel, nüchtern
 - 3.2.2. Insulinspiegel, nach Belastung

- 3.3. STH-Bestimmung
- 3.3.1. STH-Spiegel, nüchtern
- 3.3.2. STH-Spiegel, nach körperlicher Belastung

4. Diskussion

- 4.1. Wissenschaftliche Problematik der Adipositas
- 4.2. Adipositas und KH-Intoleranz
- 4.3. Orale Glucose-Belastung
- 4.4. Adipositas und Insulin
 - 4.4.1. Insulinspiegel, nüchtern und nach Glucose-Belastung
 - 4.4.2. Pathogenese der Hyperinsulinämie
 - 4.4.3. Fettzelle und Insulinrezeptor
- 4.5. Adipositas und Wachstumshormon
 - 4.5.1. STH-Spiegel, nüchtern
 - 4.5.2. STH-Spiegel, nach körperlicher Belastung

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Jahrtausende lang war der Mensch im Kampf ums Überleben Zyklen von Überfluß und Nahrungsmangel ausgesetzt. Endokrine Adaptationsvorgänge seines Körpers machten ihn fähig, in guten Zeiten Nahrungsreserven in Form von Fett, Energiespeicher für die Muskulatur, anzusammeln, um in schlechten Zeiten längere Hungerperioden durchzustehen.

So versucht der Körper bei jedem Menschen ein bestimmtes Verhältnis von Muskulatur und Fettgewebe beizubehalten (48).

Psyche und zahlreiche andere Faktoren der Umwelt, wie Essensgewohnheiten, Appetenzverhalten, Sättigungsgefühl und Hunger, beeinflussen über den Hypothalamus ein ausbalanciertes Gleichgewicht aus Energieaufnahme und Energieverbrauch (91).

Dieses Gleichgewicht ist jedoch seit einiger Zeit schwerstens gestört: Natürliche Appetit- und Sättigungsregulation ging bei einem großen Teil der Bevölkerung durch anezogene, falsche Ernährungsgewohnheiten verloren. Übergewicht und Fettsucht sind die Folgen.

1.1. Definition der Fettsucht

Wenn jemand schwerer als 10 % seines Idealgewichtes ist, gilt er per definitionem als übergewichtig. Als Idealgewicht, ein Begriff statistischer Berechnungen, wird dasjenige Körpergewicht bezeichnet, bei dem sich abhängig von einer gegebenen Körpergröße eine maximale Lebenserwartung ergibt (91, 72).

Fettsucht (= Adipositas) hingegen bedeutet nicht nur mehr als 20 % Idealgewicht, sondern vor allem, daß mannigfache Stoffwechselentgleisungen mit ihr verbunden sind.

1.2. Sozialmedizinische Bedeutung der Fettsucht

Welche überragende Rolle die Fettsucht heute in der Medizin erlangt hat, kann man aus den folgenden Zahlen sehen:

Schon 80 % aller 30jährigen in der Bundesrepublik sind übergewichtig (19). Jedes Kilo Fett kostet unserer Gesellschaft, in einer Kurklinik abgehungert, ca. 400 D-Mark (38).

Waren 1951 erst 11 % der Bevölkerung zu dick (42, 7), so kletterte die Zahl bis 1968 auf 38 %. Schließlich waren 1975 50 % der Bundesdeutschen übergewichtig (19).

Lebensgefährlich wird die Adipositas für jeden einzelnen Dicken durch die Tatsache, daß zwischen dem Grad der Fettsucht und steigender Mortalität eine fast lineare Beziehung besteht (72, 47). Bei 13 kg Übergewicht nimmt die Mortalität um 28 %, bei 30 kg sogar um 70 % zu, verursacht vor allem durch die begleitenden Komplikationen wie kardio-vaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes, usw. (47).

Obwohl die Adipositas nun zu einem der wichtigsten Probleme der Medizin geworden ist, weiß man trotz jahrelanger tierexperimenteller, klinischer und epidemiologischer Untersuchungen über die pathogenetischen Ursachen noch relativ wenig (32).

In dieser Arbeit soll versucht werden aufzuzeigen, welche metabolischen Störungen der KH-Haushalt adipöser Patienten aufweist und welche Veränderungen nach der Jejunioileostomie (Dünndarm-Ausschaltungs-Operation) eintreten.

Dabei steht im Mittelpunkt der Untersuchung die Frage, in wie weit sich entgleiste Stoffwechselfunktionen des KH-Haushalts nach der Operation normalisieren.

2. Methodik

2.1. Operatives Vorgehen

Durch die schlechten Langzeitergebnisse fast aller konservativ-internistischer Therapien, wie 1000 kcal-, 600 kcal-, oder 0-Diäten (65, 100), sah man sich genötigt, die Behandlung der extremen Adipositas operativ-chirurgisch in Angriff zu nehmen. Dafür bietet sich am ehesten die Ausschaltung eines Teiles des Dünndarms an.

Nach Jahren der Erprobung mehrerer chirurgischer Methoden (Jejunocoecostomie), hat sich heute die Jejunioileostomie zur Behandlung abnorm übergewichtiger Patienten als Methode der Wahl durchgesetzt.

Das pathophysiologische Prinzip der Dünndarmausschaltung besteht:

- 1) in der nach chirurgischem Eingriff erfolgten Verkleinerung der resorbierenden Oberfläche des Dünndarms
- 2) in der Beschleunigung der Passagezeit aufgenommener Nahrung und
- 3) in der darauf folgenden Malabsorption (76, 77, 55), die eine Abnahme von durchschnittlich 60 kg, d.h. 60 - 80 % des Ausgangsgewichtes 9 Monate nach der Operation erwarten läßt (53).

In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen werden bei der by-pass-Operation 20 cm oberes Jejunum End-zu-Seit an 20 - 30 cm unteres Ileum anastomosiert (53, 55). Dies garantiert einerseits eine ausreichende Resorption von Vitamin B 12 und gleichzeitig eine zufriedenstellende Aufnahme von Gallensäuren, was die häufigen, die Patienten quälenden Durchfälle auf ein

erträgliches Maß reduzieren hilft. Weil so die Gewichtsreduktion innerhalb von 9 Monaten ausreicht (Abbildung 1) und das Risiko einer Rückverlegungsoperation dadurch in den meisten Fällen vermieden werden kann, gilt die oben angeführte Methode derzeit als die beste Lösung (55).

Durch die chirurgische Methode der by-pass-Operation gelang es, eine ausreichende Gewichtsreduktion herbeizuführen und gleichzeitig eine erneute Gewichtszunahme der Patienten zu vermeiden (54).

Jejunoileostomie – Übergewicht

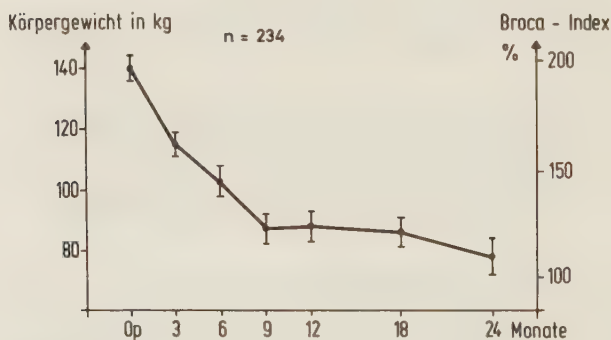


Abb. 1: Nach der Jejunoileostomie erreichen die Patienten innerhalb von 9 Monaten fast Idealgewicht.

2.2. Patientenkollektiv und Operationsindikation

In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden nur adipöse Patienten operiert, deren Körpergewicht größer 100 % Übergewicht war, mehrere erfolglose Kuren hinter sich hatten, familiäre, psychisch-soziale Probleme, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen hatten (55). Eine Begrenzung der Operation auf das Alter von 18 bis 50 Jahren schien wegen der möglichen postoperativen Komplikationen angebracht.

2.3. Durchgeführte Untersuchungen

Um die Frage zu beantworten, in wieweit der KH-Stoffwechsel bei den excessiv Dicken vor und nach der by-pass-Operation verändert ist, wurden folgende Untersuchungen veranlaßt:

- Oraler Glucose-Toleranz-Test und
- Insulin-Plasmaspiegel (nüchtern, und nach oraler Glucose-Belastung) zur Beurteilung der KH-Toleranz,
- STH-Plasmaspiegel (nüchtern und nach körperlicher Belastung).

Die adipösen Patienten beiderlei Geschlechts teilten wir nach dem Klassifizierungsschema des einzeitigen oralen Glucose-Belastungstests (69, 31) ein in

- a) Patienten mit normaler KH-Toleranz
(Glucosewert nach 60 min. < 120 mg%
Glucosewert nach 120 min. < 160 mg%) und
- b) Patienten mit pathologischer KH-Toleranz
(Glucosewert nach 60 min. > 130 mg%
Glucosewert nach 120 min. > 180 mg%).

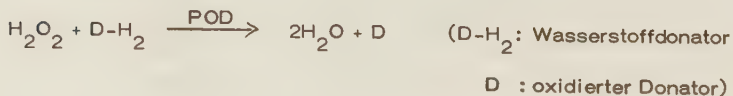
2.4. Durchführung des oralen Glucose-Toleranz-Tests

Nach einer nächtlichen 12stündigen Nüchtemperiode erhielt der Patient morgens im Bett 2 x 50 g Glucose in Form von 55 g Glucose-Monohydrat, gelöst in je 110 ml Saft, zu trinken (15). Vor der Glucose-Belastung wurde dem Patienten 10 ml Blut aus der Cubitalvene zur Bestimmung des Nüchtern-Glucosespiegels entnommen. Die Bestimmung der Belastungswerte erfolgte nach 60 und 120 Minuten aus Kapillarblut des Ohrläppchens. Voraussetzung für die korrekte Durchführung des oralen Glucose-Toleranz-Tests ist, daß der Proband 3 Tage vorher kohlehydratreich, d.h. zumindest mit 250 g Kohlehydrat täglich ernährt wurde (69). Streng wurde jedoch auf das Einhalten der 12stündigen Nüchternperiode während der Nacht geachtet.

Die Glucose-Konzentration im Kapillarblut entspricht weitgehend der Konzentration im arteriellen Blut. Zu beachten ist, daß im Nüchtern-Ruhe-Zustand die Glucose-Konzentration im Venenblut etwas niedriger als die des arteriellen Blutes ist (69).

Der Hauptvorteil des oralen Glucose-Toleranz-Tests liegt in der einfachen Handhabung und Interpretation der erhaltenen Werte, außerdem ist er nur wenig störanfällig.

Im Labor erfolgte die Glucose-Bestimmung nach dem enzymatischen Verfahren des Glucoseoxydase-Peroxydase-Tests (9, 69)



Im gekoppelten Enzymtest wird das entstehende H_2O_2 durch Peroxydase unter enzymatischer Katalyse in Gegenwart eines geeigneten H^+ -Donators zu H_2O reduziert. Der verwendete H^+ -Donator, z. B. wasserlösliches ABTS (Diammoniumsalz der Azo-Sulfonsäure), ist im oxidierten Zustand gefärbt. Bei der Farbentwicklung, die dem Lambert-Beer'schen Gesetz folgt, kann die Extinktion, die der vorhandenen Glucose-Konzentration proportional ist, am Photometer abgelesen werden (9).

2.5. Insulin

2.5.1. Bestimmung des Insulin-Plasmaspiegels, nüchtern

Zur Gewinnung der Insulinwerte wurden den nüchternen Patienten am Morgen 10 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen. Das Serum wurde bei Zimmertemperatur etwa eine Stunde stehengelassen, dann das geronnene Blut zentrifugiert und der Überstand in ein bioscientia^R-Versandröhrchen gegeben. Die Nüchtern-Serum-Insulinwerte ermittelte bioscientia^R, Ingelheim nach der von Hales und Randle (43) erstmals angegebenen Methode des Radioimmunoassays durch Adsorption von freiem Antigen mit dextran-beladener Tierkohle. Bioscientia verwendet ein spezielles von Herbert entwickeltes Verfahren (46), das schneller und einfacher ist.

Der Radioimmunoassay beruht auf der spezifischen AG-AK-Reaktion, sowie auf der Möglichkeit, das Antigen in vitro radioaktiv zu markieren. Im Test konkurrieren markiertes Insulin-J-125 und das Insulin der zu bestimmenden Patientenprobe als Antigene, um die Bindungsstellen des spezifischen Antikörpers im Sinne einer kompetitiven Bindung.

Nachdem ein Gleichgewichtszustand zwischen nicht-markiertem Insulin und markiertem Insulin eingetreten ist, wird das freie, nicht an Antikörper gebundene Insulin durch dextranbeladene Tierkohle mittels Adsorption von dem am Antikörper gebundenen Insulin entfernt. Anschließend zentrifugiert man und erhält als Überstand markiertes und nicht-markiertes, gebundenes Insulin. Es wird im γ -Szintillationszähler gemessen und das Verhältnis von gebundenem Hormon (B) zu freiem Hormon (F) der verschiedenen Proben berechnet ($= B/F$). Nach Erstellen einer Eichkurve ergeben die B/F-Werte der unbekannten Probe die Konzentration des Insulins (11).

Normalerweise liegen die Nüchtern-Insulinspiegel zwischen $5 - 24 \mu\text{U/ml}$ (27).

2.5.2. Bestimmung des Insulin-Plasmaspiegels, nach Belastung

Zur Beurteilung der KH-Stoffwechsel-Konzentration wird seit einiger Zeit die Insulin-Plasmabestimmung nach oraler Glucose-Belastung durchgeführt (59).

Die Patienten nahmen $2 \times 50 \text{ g}$ Glucose innerhalb von 5 Minuten oral zu sich. Nach einer Stunde wurden zur Insulin-Bestimmung wiederum 10 ml venöses Blut entnommen. Das weitere Verfahren gleicht dem zur Nüchtern-Insulin-Bestimmung angegebenen.

Die einmalige Bestimmung des Insulinwertes nach Stimulation mit Glucose eine Stunde nach Aufnahme gibt selbstverständlich nur einen orientierenden Anhaltspunkt für die Beurteilung der KH-Stoffwechsellaage. Eine kontinuierliche Registrierung der Insulinantworten (59, 60, 78) ist aus begreiflichen Gründen auf einer chirurgischen Station technisch wie personell schwer durchführbar.

Trotzdem scheinen die Ergebnisse der Blutentnahme nach einer Stunde zur Bestimmung der Insulinwerte hinreichend genau zu sein (78). Differenzierte Aussagen wie Insulin-Antwortbereitschaft, Ausmaß der Verzögerung der Insulinantwort u. ä. können anhand eines Insulin-Spitzenwertes natürlich nicht erfolgen.

Im allgemeinen schütten übergewichtige Patienten bei einer Belastung von 100 g Glucose 30 - 60 Minuten nach Belastung zwischen 50 - 150 μ U/ml Insulin aus (27).

2.6. Wachstumshormon (STH)

2.6.1. Bestimmung der STH-Werte, nüchtern

Jede körperliche Betätigung des Patienten vor der Blutentnahme ergibt für die Bestimmung des STH-Nüchternspiegels einen verfälschten Wert, weil die körperliche Betätigung einen stimulierenden Reiz zur Ausschüttung von STH bei den adipösen Patienten darstellt. Deshalb wurde streng darauf geachtet, daß die Blutentnahme beim nüchternen Patienten morgens noch vor dem Aufstehen erfolgte.

Die Laborbestimmungen der STH-Werte erfolgte durch bioscientia nach einem von Morgan angegebenen Doppel-AK-Verfahren (74), dessen Prinzip dem Immunoassay bei der Insulin-Bestimmung ähnlich ist.

Normale STH-Nüchternwerte für Männer werden in der Literatur mit 0 - 10 ng/ml, für Frauen mit 0 - 30 ng/ml angegeben (34).

2.6.2. Bestimmung der STH-Werte nach körperlicher Belastung

Vor einigen Jahren entdeckte man als wirksamen Stimulus, der eine suffiziente STH-Ausschüttung ergibt, neben Hungern, Aminosäuren-Zufuhr und raschem Glucose-Abfall die körperliche Belastung (52, 79, 88). Die körperliche Belastung unserer Patienten bestand im Treppensteigen. Männer hatten vom 1. oder 2. Stockwerk bis zum 8. Stockwerk, Frauen vom 3. bis zum 9. Stockwerk, so zügig es eben ging, hinaufzusteigen.

2.7. Statistische Auswertung

n : Anzahl der Patienten

x : Zahlenwert

$\sum x_n$: Summe aller x-Werte

s^2 : Varianz

$\bar{s}$: Standard-Abweichung (= mittlere Abweichung
des Mittelwertes)

$\bar{m}$: Mittelwert

$\bar{m}$ wird berechnet aus: $\bar{m} = \frac{\sum x}{n}$

$\bar{s}$ wird berechnet aus: $s^2 = \frac{\sum \Delta x^2}{n-1}$ $s = \sqrt{\frac{\sum \Delta x^2}{n-1}}$ $\bar{s} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

2 $\bar{s}$ entspricht dem Wahrscheinlichkeitsbereich von 97,73 %

3 $\bar{s}$ entspricht dem Wahrscheinlichkeitsbereich von 99,87 %

3. Ergebnisse

3.1. Orale Glucose-Belastung

3.1.1. Patienten mit KH-Intoleranz (Diabetiker)

Abbildung 2 und Tabelle 1 a und 1 b zeigen deutlich die bei 69 Adipösen stark verschlechterte KH-Toleranz vor der Operation. Nüchternwerte von 131 mg% Glucose, 210 mg% (nach 1 Stunde) und 150 mg% (nach 2 Stunden) lassen die Bezeichnung "diabetische" Stoffwechsellaage berechtigt erscheinen, obwohl, wie wir noch sehen werden, kein Insulinmangel besteht. Bemerkenswert ist die sofortige Verbesserung der Stoffwechselsituation des KH-Haushaltes nach der by-pass-Operation. Während der darauf folgenden 6 Monate stabilisiert sich der Stoffwechsel "diabetischer" Adipöser bei einem 2-Stundenwert von etwa 118 mg% Glucose, der im Bereich normaler Glucose-Toleranz liegt. Um den 9. Monat sind die Blutzuckerwerte wieder leicht erhöht, was sich wahrscheinlich mit Adaptationsvorgängen des Körpers erklären läßt (54).

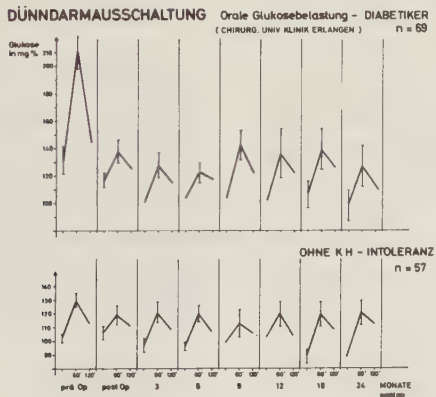


Abb. 2: Graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 1 a und 1 b.
Bei den Diabetikern normalisiert sich die KH-Intoleranz besonders deutlich.

Tabelle 1 a

Patienten mit pathologischer Kohlehydrat-Toleranz ($\bar{q}$ und σ^1)

Zeit	prä OP	post OP	3	6	9	12	18	ab 18 Monate
nü	60' 120'							
$\bar{m}$	131 210 150	117 138 126	101 128 116	104 123 118	104 143 123	102 137 123	108 140 127	99 128 114
2 $\bar{s}$	10 12 12	5,2 8 5	5 9,2 6,4	4,6 7 8,2	11,4 11,2 15,6	8,8 18 13,5	10 15,6 11	11,6 15 10,6
n	69	47	24	19	10	10	10	7

Tabelle 1 b

Patienten ohne Kohlehydrat-Intoleranz ($\bar{q}$ und σ^1)

Zeit	prä OP	post OP	3	6	9	12	18	ab 18 Monate
nü	60' 120'							
$\bar{m}$	102 130 113	106 119 111	97 121 109	96 120 107	99 113 106	103 120 103	94 120 109	94 121 113
2 $\bar{s}$	3,2 5 4,8	4,8 7,2 6,4	4,8 6,6 5	2,8 6 5	7 10 6,8	7 9 6,8	4,6 9 7,4	7,8 16 13,4
n	57	41	26	20	19	10	10	7

Tabelle 1 a und 1 b: Blutzuckerspiegel im nüchternen Zustand, nach 60 Minuten und nach 120 Minuten bestimmt.

Die Belastungskurven bei den diabetischen Dicken zeigen interessanterweise während der ersten 12 postoperativen Monate noch die typischen, abgeflachten Glucosekurven. Die Nüchternwerte liegen nach wie vor noch über 100 mg%.

Die eigentliche Verbesserung der Stoffwechsellage tritt dann nach über einem Jahr ein, wenn die Nüchternwerte sich um 100 mg% Glucose eingependelt haben. Gleichwohl bleiben die Glucosewerte auch 18 Monate nach der Ausschaltungsoperation im Grenzbereich normaler und pathologischer KH-Toleranz (siehe Abbildung 2).

3.1.2. Patienten mit normaler KH-Toleranz

Eine ähnliche, wenn auch nicht so deutlich abfallende Tendenz zeigt sich bei den dicken Patienten mit normaler KH-Toleranz. Von einem mittleren Glucosewert von 106 mg% hat sich die Stoffwechsellage 1 1/2 Jahre später signifikant auf 94 mg% Glucose verbessert (siehe Tab. 1a, 1b, Abb. 2).

Zusammenfassung:

Bei beiden Patientengruppen sinken also die Nüchternwerte etwa nach 12 Monaten in den Normalbereich ab. Diese Normalisierung der Stoffwechsellage stabilisiert sich trotz des inzwischen wieder geringen Gewichtszuwachses (siehe Abb. 1) zwischen dem 9. und 12. postoperativen Monat über längere Zeit.

3.2. Insulinbestimmung

3.2.1. Insulinspiegel, nüchtern

Die Insulin-Nüchtern-Werte von 44 untersuchten Patienten mit normaler KH-Toleranz bewegen sich, wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, im Normalbereich von 4 - 24 $\mu\text{U}/\text{ml}$ Insulin. Nach 3 Monaten waren die Werte bei ihnen um 3 $\mu\text{U}/\text{ml}$ Insulin gesunken, und diese Tendenz setzte sich in den darauf folgenden Wochen fort. Etwa 6 Monate postoperativ pendelten sich die Nüchternwerte im Mittel bei 8 $\mu\text{U}/\text{ml}$ Insulin ein. Eine leichte Anhebung im Zeitraum von 12 - 18 Monaten mag sich mit der individuell beobachteten leichten Gewichtszunahme bei einigen Patienten erklären lassen (53).

JEJUNOILEOSTOMIE : Insulinwerte in $\mu\text{JU}/\text{ml}$

Kohlehydrat- toleranz	Anzahl der Patienten	Nüchterninsulinwerte (normal : 4 - 24)				
		0	3	6	9	12-18 Mon.
Normal	44	14 $\pm$ 1,1	11 $\pm$ 1,8	8 $\pm$ 1,0	8 $\pm$ 0,9	9 $\pm$ 1,4
Pathologisch	57	40 $\pm$ 4,8	19 $\pm$ 3,2	21 $\pm$ 3,5	14 $\pm$ 1,2	-

Tab. 2: Im Vergleich zu den Patienten mit normaler KH-Toleranz sind vor der Operation die Insulin-Nüchtern-Werte bei Patienten mit KH-Intoleranz deutlich höher. Bei beiden Gruppen fallen die Insulinspiegel nach der Ausschaltung in den Normalbereich ab.

Bei Patienten mit pathologischer KH-Toleranz drückt sich die Verbesserung der Glucoseverwertung in den Insulinwerten noch deutlicher aus. Zwar bleiben die Insulinwerte etwa 6 Monate nach der Dünndarmausschaltung im oberen Drittel des Normalbereichs, nach 9 Monaten ist dann aber eine endgültige Verbesserung auf ein Drittel des Ausgangswertes unverkennbar (siehe Tab. 2).

Zusammenfassung:

Die Verbesserung der postoperativen Nüchtern-Insulinspiegel bei beiden Gruppen nach 9 Monaten macht deutlich, daß nach der Jejunioileostomie der Nüchtern-Insulinspiegel als Kriterium zur Unterscheidung der Patienten mit pathologischer KH-Stoffwechsellage von denen mit normaler KH-Toleranz nicht mehr verwendet werden kann.

3.2.2. Insulinspiegel, nach Belastung

Noch deutlicher als bei den Nüchtern-Insulinspiegeln kommt der Abfall der Insulinsekretion, die 60 Minuten nach oraler Glucose-Belastung bestimmt wurde, zum Vorschein (siehe Tab. 3). Bei Patienten mit normaler Stoffwechsellage liegt der Insulinspiegel mit $58 \mu\text{U/ml}$ sehr deutlich über dem Normalbereich, so fällt der Insulinspiegel bei der anderen Patientengruppe fast doppelt so hoch aus (siehe Tab. 3).

JEJUNOILEOSTOMIE : Serum-Insulin 60 min
nach oraler Glucosebelastung

Kohlehydrat- toleranz	Anzahl der Patienten	Serum-Insulin nach oralem Provaktionstest				
		0	3	6	9	12-18 Mon.
Normal	15	58±11,8	30±7,6	32±5,8	31±8,2	16±2,8
Pathologisch	21	103±15,3	54±4,3	39±6,4	36±4,8	25±3,8

Tab. 3: Bei Patienten mit pathologischer KH-Toleranz ist der Belastungswert doppelt so hoch wie bei der anderen Gruppe. Auch hier bessern sich nach der Jejunioileostomie die Insulinspiegel.

In beiden Patientengruppen sinken in der Zeit nach der Ausschaltung die Insulinwerte deutlich, bei den einen Patienten um die Hälfte, bei den anderen um 42 % des Ausgangswertes.

Die abnehmende Tendenz setzt sich bei den Patienten mit pathologischer KH-Toleranz über den Zeitraum von 6 - 9 Monaten kontinuierlich fort, sodaß nach einem Jahr der Insulinwert nur noch 25 % des Ausgangswertes beträgt, bzw. im oberen Normalbereich einer gesunden Person liegt. Bei den anderen Patienten pendeln die Insulinspiegel fast 9 Monate lang im Bereich von 30 μ U/ml, bis sie 12 - 15 Monate nach der Operation ebenfalls in den Normalbereich zurückfallen.

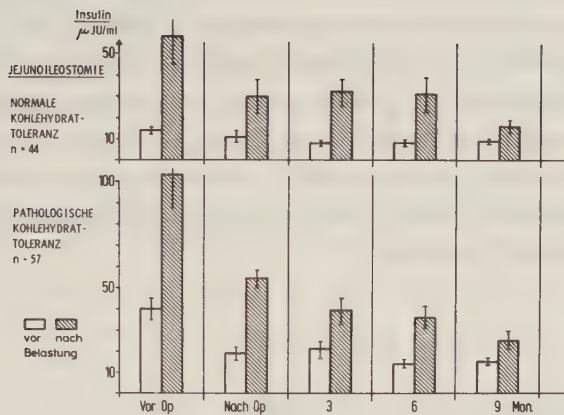


Abb. 3: Zusammenfassung von Nüchtern- und Glucose-Belastungswerten bei Patienten mit normaler und pathologischer KH-Toleranz.

Deutlich ist die Verbesserung des KH-Stoffwechsels nach der Operation zu erkennen.

3.3. STH-Bestimmung

3.3.1. STH-Spiegel, nüchtern

Die STH-Plasmaspiegel, die von Patienten im nüchternen Zustand und nach mindestens 12 Stunden Bettruhe gewonnen wurden, bleiben bei Männern wie bei Frauen in den ersten 6 Monaten nach der Operation erniedrigt. Zwischen dem 6. und 9. Monat erfolgt bei Frauen ein steiler Anstieg auf das 2fache, bei Männern nach 9 - 12 Monaten ein Anstieg um das 3 - 4fache. Dann bleibt der STH-Spiegel erhöht, wobei er aber keine anormalen Werte erreicht (siehe Abb. 4 und Tab. 4).

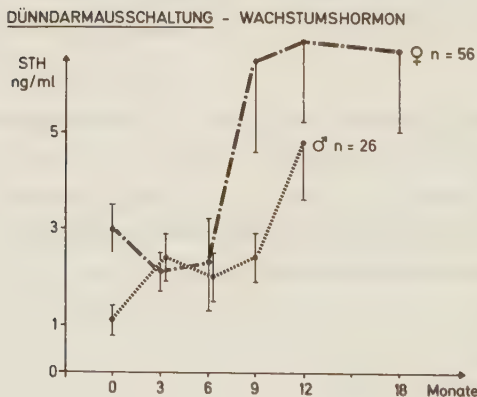


Abb. 4: Die STH-Plasmaspiegel, im nüchternen Zustand gewonnen, steigen bei Frauen um den 6. - 9. Monat, bei Männern ab dem 9. Monat signifikant an.

STH-Plasmaspiegel, nüchtern

Tabelle 4 a (Frauen):

Zeit	prä OP	3	6	9	12	18	Monate
$\bar{m}$	3,0	2,1	2,3	6,5	6,9	6,7	
$2\bar{s}$	0,5	0,4	0,9	1,9	1,7	2,7	
n	56	28	19	18	23	13	

Tab. 4 a: Die STH-Nüchternspiegel erhöhen sich bei adipösen Frauen ab dem 9. postoperativen Monat um das Doppelte.

Tabelle 4 b (Männer):

Zeit	prä OP	3	6	9	ab 12	Monate
$\bar{m}$	1,12	2,39	2,04	2,43	4,77	
$2\bar{s}$	0,26	0,06	0,07	0,06	0,41	
n	26	15	15	12	12	

Tab. 4 b: 12 Monate nach Jejunioileostomie ist der Nüchternspiegel des STH bei Männern gegenüber dem Ausgangswert 3fach erhöht.

3.3.2. STH-Spiegel, nach körperlicher Belastung

Wie die Tabellen 5 a und 5 b zeigen, verändern sich die Werte prä- und postoperativ nach körperlicher Belastung bis zum 6. Monat nur geringfügig. Die Belastungswerte steigen zwar ebenfalls wie die Nüchternwerte um den 9. postoperativen Monat an, doch ist diese Erhöhung wegen fehlender Signifikanz leider nicht aussagekräftig.

STH-Plasmaspiegel, nach körperlicher Belastung

Tabelle 5 a (Frauen):

Zeit	prä OP	3	6	9	Monate
$\bar{m}$	3,72	3,51	3,48	4,72	
$2s$	1,36	0,86	1,18	1,36	
n	22	14	15	20	

Tabelle 5 b (Männer):

Zeit	prä OP	3	6	9	Monate
$\bar{m}$	4,51	4,68	2,78	7,34	
$2s$	1,80	1,34	0,62	2,68	
n	14	12	15	9	

Tab. 5 a und 5 b:

Treppensteigen als körperliche Belastung ergibt nur eine geringe Erhöhung im STH-Plasmaspiegel. Die STH-Spiegel 9 Monate nach der Operation sind bei Frauen und Männern nicht signifikant höher als der präoperative STH-Spiegel.

4. Diskussion

4.1. Wissenschaftliche Problematik der Adipositas

Mit der Erkenntnis, daß die Adipositas simplex eine Vielzahl anderer Krankheiten auslöst, konzentrierte sich das Interesse auf die Frage nach der Pathogenese der Adipositas.

Man ist sich inzwischen einig darüber, daß Fettsucht nur dann nach ernährungsphysiologischen Gesetzen entstehen kann, wenn die Kalorienaufnahme den Energieverbrauch übersteigt (36, 95). Bei der Fettsucht geht es letztlich nur um die Frage einer gestörten Energiebilanz, sie ist vereinfacht ein Zuviel an Fettgewebe.

Trotzdem ist die Frage nach den Ursachen der Adipositas noch lange nicht geklärt (92, 99).

Heute hält man die Adipositas durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, soziokulturellen, familiären und psychischen Zuständen bedingt (102). Mehrere Autoren vertreten aber die Ansicht, daß einer gestörten Energiebilanz metabolische Störungen oder zumindest zusätzliche pathogenetische Faktoren zugrunde liegen. (39, 81, 32, 95).

Dafür gibt es genügend Anhaltspunkte: zu unterschiedlich nämlich sind die klinischen Erfahrungen, wonach große Esser (3000 kcal) mager und Wenig-Esser (1500 kcal) dick bleiben (3, 18, 102, 75).

Rose eröffnete bereits 1961 die Debatte um die These: Kalorieninput = Kalorien-output mit dem Nachweis, daß seine Probanden bei ähnlicher körperlicher Aktivität trotz frappierender Unterschiede in der Kalorienaufnahme von 2600 - 7400 kcal nur geringe Gewichtsschwankungen verzeichneten (83).

Wenig später wurde eine Steigerung der Kalorienaufnahme um mehr als 20 % ohne signifikante Gewichtserhöhung nachgewiesen (29). Eine um 35 % geringere Energieerfordernis zur Konstant-erhaltung des Gewichts errechnete Sims (94). Schlanke Probanden, die experimentell zu Überfütterung angehalten wurden, verzeichneten eine um 30 - 35 % höhere Energieerfordernis als bei normaler Nahrungsaufnahme.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Theorie der metabolischen Störungen mögen die offenkundigen KH-Stoffwechselstörungen bei verschiedenen Mäusestämmen mit vererbter Fettsucht (ob/ob) sein (23, 104, 16).

Im folgenden Abschnitt soll nun näher aufgezeigt werden, in wie weit die Adipositas den Metabolismus des KH-Stoffwechsels und den des Wachstumshormons (STH) verändert und mit welchen metabolischen Veränderungen der Körper auf die Dünndarm-ausschaltung reagiert.

4.2. Adipositas und KH-Intoleranz

Wie sehr Fettsucht und KH-Haushalt miteinander verbunden sind, zeigt die Tatsache, daß 50 - 80 % aller Adipösen eine pathologische Glucose-Toleranz aufweisen (39), andererseits 50 - 70 % der erwachsenen Diabetiker adipös sind (61, 51). Schon bei 20 % Übergewicht läßt sich ein signifikanter Anstieg der pathologischen KH-Toleranz nachweisen (86). Unter 5000 Diabetikern waren 51 % männliche und 59 % weibliche Probanden adipös, dagegen "nur" 38 % bei normalgewichtigen Personen (17).

Unser Patientenkollektiv setzte sich aus 69 Probanden mit KH-Intoleranz (= 59 %) und aus 57 Patienten mit normaler KH-Toleranz (= 41 %) zusammen. Diese Verteilung stimmt mit der in der Literatur angegebenen überein.

Trotz der engen klinischen Beziehungen zwischen Adipositas und KH-Toleranz sind die eigentlichen Ursachen dieser gegenseitigen Abhängigkeit noch nicht geklärt (68).

Diabetes und Adipositas seien durch ein und denselben genetischen Mechanismus, der noch nicht erforscht ist, bedingt. Über veränderte genetische Strukturen von Proteinmolekülen, die im DNA-Code niedergelegt seien, werde dieser genetische Mechanismus vermittelt (39). Boshell sieht den Diabetes als dynamischen Zustand, der in einer Zeit milder KH-Intoleranz durch hohe Insulinspiegel, wenn aber die Dekompensation des KH-Haushalts eintreten ist, durch Fehlen von Insulin charakterisiert sei (17).

Eindeutig geklärt ist die Frage, ob der Diabetes Adipositas erzeugt oder ob umgekehrt langdauernde Adipositas zu KH-Intoleranz, latentem und später offenem Diabetes führt: die Fettsucht geht der Entwicklung des sog. Erwachsenen-Diabetes (maturity-onset-diabetes) voraus (68, 79).

Ob die diabetische Stoffwechsellaage nur bei genetisch disponierten Individuen durch die Fettsucht hervorgerufen wird (10, 17, 39, 68), oder ob eine verschlechterte KH-Toleranz nur eine Komponente der Stoffwechselstörungen ist, die die Fettsucht mit sich bringt, ist zur Zeit noch nicht klar.

Zur Entwicklung eines offenen Diabetes wird jedoch das Vorhandensein einer vererbten prädiabetischen Anlage postuliert (68). York zeigte an genetisch fetten Ratten, deren Inselzellen an Zahl und Größe wuchsen, eine Degranulation der B-Inselzellen (104). Spezifische Rezeptoren dieser Zellen sind bei Diabetikern auf Glucose weniger empfindlich (22) und führen dadurch zu einer kompensatorisch erhöhten Insulinsekretion, um den für die Zelle notwendigen Glucose-Metabolismus aufrechterhalten zu können. Nach 10jähriger Insulinstimulation wurde in den Langerhans'schen Inseln eine Degranulation ribosomaler Strukturen der insulinbildenden Kompartimente nachgewiesen, was einer Erschöpfung der Inselzellen gleichkommt (79). Die B-Zellen des nun insuffizient werdenden Pankreas können damit dem Bedarf an Insulin bei Fettsucht nicht mehr nachkommen, weil die Insulinantwort auf den erhöhten Glucosespiegel absolut zwar hoch, relativ aber schon zu niedrig ausfällt (10, 45). Die Folge ist die pathologische KH-Toleranz.

Durch Fettsucht wird also nach einer individuell verschiedenen langen Periode eines latenten Diabetes nur noch der auslösende Schritt zum manifesten Diabetes getan (80), während Personen mit normaler Insulinausschüttung den diabetogenen Effekt der Adipositas durch Hyperinsulinämie kompensieren können (68).

4.3. Orale Glucose-Belastung

Unsere adipösen Patienten mit KH-Intoleranz zeigten vor der Operation deutlich überhöhte Glucoseantwort-Werte (siehe Abbildung 2). Dies stimmt mit den Angaben verschiedener anderer Autoren überein, die bei Fettsucht von herabgesetzter peripherer Glucoseutilisation oder Glucoseabbauverzögerungen sprechen, deren Grund in einer erhöhten peripheren Glucose-resistenz liegen soll, obwohl zuviel an Plasmainsulin sezerniert wird (61, 12, 95).

Die Werte unserer Adipösen ohne KH-Intoleranz liegen im Grenzbereich der Nüchtern-Glucosewerte.

Bei adipösen Patienten läßt sich eine Verbesserung der Glucosetoleranz auf mehreren Wegen erreichen:

Häufige kleine Mahlzeiten (56, 18) und körperliche Belastung als Methode zur Besserung der Glucose-Belastungswerte wandte man an (12). Training hatte einen guten insulinähnlichen Effekt, der über einen erhöhten Glucosetransport die Glucosewerte im Blut senkte (12). Bei dicken Diabetikern erreichte man durch Hungern besonders eine Verbesserung der basalen Glucosekonzentration, während sich bei der Kontrollgruppe, bestehend aus normalgewichtigen Gesunden, eine Verschlechterung der Glucosetoleranz zeigte (58).

Die deutlichste KH-Toleranzverbesserung erreicht man durch Gewichtsreduktion bei Dicken mit KH-Intoleranz (57, 5). Die Hauptursachen für diese Verbesserung sind das Absinken des Glucose-Plasmaspiegels und die Reduzierung der Gluconeogenese (58). In einer 5jährigen Studie stellte Berger eine Normalisierung der

Glucosetoleranz ab einem Gewichtsverlust von 20 % des Ausgangsgewichtes fest und betonte, daß nur eine substanzielle Gewichtsreduktion auf lange Zeit zu einer befriedigenden Glucosetoleranz führe (8). Keine Verbesserung konnte er bei Patienten mit 100 % Übergewicht erreichen, da offensichtlich der Gewichtsverlust in Anbetracht des Ausgangsgewichtes zu gering blieb.

Unsere Patienten zeigen jedoch, daß dies durch die Jejunioileostomie möglich ist. Sie brachten alle über 100 % Übergewicht auf die Waage.

Wie wir, stellte Rehfeld in seiner Untersuchung an Adipösen nach Jejunioileostomie ebenfalls postoperativ eine deutliche Verbesserung der Glucosetoleranz fest (82). Unsere Glucosekurven zeigen in den ersten 6 bis 9 Monaten nach der Operation einen abgeflachten Verlauf. In beiden Patientengruppen blieben die Nüchternwerte über 100 mg% Glucose. Die für die Glucose-Belastung typischen Spitzenwerte nach 60 Minuten sind noch abgeschwächt. Wahrscheinlich ist dies von der durch die Operation hervorgerufenen Malabsorption und der Entspeicherung der Fettleber begründet (54). Offensichtlich bleibt zu einer ausreichenden Glucoseresorption keine Zeit. Eine endgültige Verbesserung der KH-Toleranz tritt dann nach etwa einem Jahr ein.

Zusammenfassung:

Wir konnten also nachweisen, daß die Ausschaltungsoperation eine signifikante und substanzielle Verbesserung der Glucosetoleranz erreicht, was, wie oben gezeigt, durch eine lediglich konservativ-internistische Gewichtsreduktion bei einem solch excessiven Übergewicht unserer Patienten nicht zu erreichen gewesen wäre.

4.4. Adipositas und Insulin

Die Klammer, die Fettsucht und Diabetes miteinander verbindet, ist Insulin, das wichtigste Hormon zur Ansammlung von Energievorräten im Körper. Es steigert die Fettsynthese aus den Kohlenhydraten, hemmt den Fettabbau und führt damit eine Zunahme des Lipidgehaltes der Fettzellen herbei (14, 37).

Auf die erhöhte basale Nüchternsekretion und die hohen Insulinwerte nach Glucosebelastung machte Perley (78) aufmerksam (siehe Abbildung 3, Tabelle 2 und 3). Das augenfälligste metabolische Charakteristikum sind die erhöhten basalen Insulinspiegel (64, 4, 81, 61, 57, 30, 63, 45). Über die Aussagekraft der bei Adipösen im Radioimmunoassay gemessenen Insulinwerte war man sich lange nicht klar, seitdem man zeigen konnte, daß in der frühen Sekretionsphase größtenteils eine biologisch inaktive Vorstufe, das Proinsulin oder auch big-Insulin genannt, und in der späten Antwortphase das normale, little-Insulin gemessen werde (98, 39, 61).

Für die erhöhte Ablagerung von Triglyceriden in den Fettzellen der Körperperipherie konnte man eine einleuchtende Erklärung mit der Entdeckung liefern, daß Proinsulin nur von Proteasen des Fettgewebes einer proteolytischen Abspaltung unterworfen werde, und damit nur im Fettgewebe biologisch aktiv sei (40, 61). Wegen der antilipolytischen Wirkung des Insulins wird die Fettsynthese im peripheren Fettgewebe durch metabolisiertes Proinsulin also zusätzlich stimuliert.

Daneben spielt die Fettsucht aufgrund der verringerten Insulinempfindlichkeit in Fettgewebe und Muskulatur eine Rolle (32, 13, 49, 35, 45). Dies wird als periphere Insulinresistenz bezeichnet. Außerdem wies man auch eine verminderte Glucoseaufnahme im Muskelgewebe (21, 23), im Fettgewebe dagegen aber eine erhöhte Aufnahme von Glucose nach (13). Die herabgesetzte Glucoseverbrennung in der Peripherie hat zur Folge, daß mehr Glucose für die Fettsynthese verbraucht wird. Zusätzlich fördert der bei Dicken stets vorhandene hohe Cortisolspiegel (93, 55) die Gluconeogenese, wodurch eine weitere Auffüllung der Fettspeicher in der Zelle erfolgen kann.

Eine Folge der Fettsucht ist also die durch die Insulinresistenz des Muskel- und Fettgewebes hervorgerufene Hyperinsulinämie, welche nach einiger Zeit in die verschlechterte KH-Toleranz mündet.

4.4.1. Insulinspiegel, nüchtern und nach Glucose-Belastung

Der beste Index für den Grad der Fettsucht ist der erhöhte basale Nüchternspiegel und die Insulinreaktion nach Glucose-Belastung (10). Unsere Untersuchung an 44 Patienten ohne KH-Intoleranz ergab einen mittleren Nüchtern-Insulinwert von $14 \mu\text{U/ml}$, der im Normalbereich liegt.

Obwohl in der Literatur für den Nüchtern-Insulinspiegel sehr viel höhere Werte angegeben werden, läßt sich die signifikante Verbesserung des Insulinspiegels nach Jejunoileostomie auch an diesem relativ niedrigen Ausgangswert für Insulin demonstrieren.

Die Nüchtern- und Belastungswerte unserer Patienten mit KH-Intoleranz sind höher als bei den Patienten ohne KH-Intoleranz. In der Literatur divergieren bis jetzt die Insulinergebnisse bei der Patientengruppen. Manche Autoren veröffentlichten gleichlautende Ergebnisse (64, 93), andere berichteten von höheren Insulinspiegeln bei Dicken ohne KH-Intoleranz, nüchtern und nach Belastung (78, 70), wieder andere konnten keinen signifikanten Unterschied in der Insulinausschüttung beider Patientengruppen feststellen (68, 12). Wahrscheinlich sind die unterschiedlichen Ergebnisse eine Folge nicht vergleichbarer Patientengruppen, unterschiedlicher Stoffwechsellage, Körpergewicht, Versuchsbedingungen und Zeiträumen, in denen die Untersuchungen erfolgten.

Uns kam es vor allem darauf an zu zeigen, daß die Hyperinsulinämie bei unseren Patienten mit und ohne KH-Toleranz nach der Operation parallel dem abnehmenden Körpergewicht in den Normalbereich zurückgeht. In Abbildung 3 und Tabelle 2 und 3 läßt sich das an den Nüchtern- und Belastungswerten deutlich ablesen. Lediglich die Insulinwerte der Patienten mit KH-Intoleranz liegen nach 18 Monaten mit $25 \mu\text{U}/\text{ml}$ im oberen Normbereich. Das gleiche Ergebnis weisen auch Rehfeld (82) und El Khodary (30) in ihren Untersuchungen bei Patienten mit Ausschaltungsoperation nach.

Die Reversibilität der Hyperinsulinämie zeigen mehrere Berichte, in denen Patienten einer internistischen Gewichtsreduktion unterworfen waren (61, 5, 23) oder sich strenger körperlicher Betätigung unterzogen (12, 62). Selbst 3-tägiges Hungern (101) oder Herabsetzen des Kohlehydratanteils in der Nahrung (41) zeigten,

daß auch hier überhöhte Insulinspiegel bei Dicken mit und ohne Diabetes zurückgingen und normale Werte erreichten. Bei experimenteller Fettsucht stiegen die Insulinspiegel mit zunehmendem Körpergewicht und fielen andererseits bei Gewichtsreduktion.

4.4.2. Pathogenese der Hyperinsulinämie

Bei Fettsucht tritt Hyperinsulinämie auf, egal wie die KH-Toleranz des Patienten ist (30). Mehrere andere Autoren sind der Ansicht, die hohen Insulinspiegel korrelierten mit der Erhöhung des totalen Körperfettes (80, 90, 44). Seit einiger Zeit weiß man, daß die Hyperinsulinämie durch eine bei der Adipositas auftretende Insulinresistenz des peripheren Gewebes verursacht ist (21, 81).

Diese Insulinresistenz drückt sich aus in herabgesetzter Glucoseaufnahme und Oxydation von Glucose zu CO_2 (13, 32) und in herabgesetzter Sensibilität des peripheren Gewebes auf Insulin bei experimenteller und normaler Fettsucht.

Perley charakterisiert die Insulinresistenz als erhöhte Insulinquantität, jedoch verringerte Insulinantwortfähigkeit auf Glucose (78). Die periphere Insulinresistenz stelle einen Adaptationsvorgang des Körpers auf die Hyperinsulinämie dar, um sich vor intermittierender Hypoglycämie zu schützen, schreibt Grey (41).

Die Grundlage der verminderten insulinsensibilität des Gewebes bilden für Pfeiffer Störungen im Insulin-kontrollierten Metabolismus, während Enghardt (32) das membrangebundene Transportsystem der Zelle betroffen sieht. Nicht beantwortet scheint bis jetzt die Frage zu sein, ob Fettgewebs- oder Muskelzelle allein

oder beide zusammen der Ort für die Ausbildung dieser Insulinresistenz sind. Man hält die Muskelmasse für den bestimmten Faktor der Insulinsensibilität, weil die Ansprechbarkeit des Gewebes auf Insulin nach rigoroser körperlicher Belastung wieder normal wird, während sie beim Fettgewebe verringert bleibt (12). Nur die Vergrößerung von Fettzellen, nicht die Steigerung der Fettzellzahl ist mit einem erhöhten Insulinplasmaspiegel verbunden (62, 85). Vergrößerte Fettzellen von Dicken sind weniger insulinempfindlich als Fettzellen bei normalgewichtigen Personen (33, 63). Außerdem ist die Insulinhemmung der Lipolyse umso mehr gesteigert, je größer der Durchmesser einer Fettzelle wird. Trotz der hohen metabolischen Aktivität sei die vergrößerte Fettzelle nicht in der Lage, die Stoffwechselleistung des Fettgewebes in dem bei Normalgewichtigen bekannten Ausmaß aufrecht zu erhalten (32).

Es sind also die vergrößerten Fettzellen, die Insulinresistenz und daraus folgend Hyperinsulinämie nach sich ziehen.

4.4.3. Fettzelle und Insulinrezeptor

Crofford hatte entdeckt, daß die Insulinwirkung an einen streng spezifischen Zellrezeptor in der Zellmembran gebunden ist (26). Huchzermeyer wies auf die Bedeutung gewebsgebundener Faktoren hin, die die Insulinwirkung verringern würden (50). Von da an konzentrierte sich das Interesse auf die Frage nach den Insulinrezeptoren einer Zelle. Livingston (67) und Amatruda (1) sahen bei der Fettsucht keinen Unterschied in der Rezeptorenzahl großer und kleiner Adipozyten, weswegen sie die eigentliche Ursache der

Insulinresistenz in einer Veränderung der Insulin-Rezeptor-Interaktion, oder noch unbestimmter, in einem metabolischen Defekt hinter der Insulin-Rezeptorbindung sehen.

Bei 11 Dicken berichtete man aber von einer geringeren Zahl von Insulinbindungen als bei dünnen Probanden und einer Verbesserung der Insulinbindungszahl nach Gewichtsreduktion (2). Eine eindeutige Korrelation zwischen abfallender Hyperinsulinämie und sinkender Rezeptorenzahl entdeckte Soll (96). Die Insulin-Rezeptorkonzentration sei nicht unveränderlich, vielmehr kontrolliere die Konzentration des zirkulierenden Insulins mittels negativen feedback die Rezeptorenanzahl auf der Oberfläche der Gewebszelle. Mit anderen Worten: Als die Ursache der Insulinresistenz bei der Fettsucht wird die niedrige Insulin-Bindung an den Rezeptoren der Zelloberfläche angesehen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen:

Fettzellen von Adipösen scheinen eine geringere Rezeptorkonzentration pro Oberfläche zu haben als Fettzellen normalgewichtiger Personen. Dies wirkt sich in einer geringeren Interaktion von Rezeptor und Insulinbindung aus. Insulin findet weniger Reaktionspartner, seine hormonelle Wirkung sinkt. Dadurch scheint das Gewebe weniger insulinsensibel zu sein, es ist insulinresistent geworden. Der Körper schüttet daraufhin kompensatorisch mehr Insulin aus, was sich als Hyperinsulinämie zeigt.

4.5. Adipositas und Wachstumshormon

Bei der Kontrolle des KH- und Fettmetabolismus spielt STH insofern eine wichtige Rolle, als es den hormonellen Effekt endogenen Insulins durch Blockieren der Insulin-Antwortbereitschaft senkt (97, 89). Um aber eine suffiziente Glucose-Aufnahme in die Zelle bei vorhandener Insulinresistenz aufrecht zu erhalten, muß der STH-Spiegel niedrig bleiben. Außerdem verschlechtert STH bei der Hyperglycämie der Adipösen die Glucose-Toleranz und mindert die Insulineffektivität im Gewebe. Das Wachstumshormon ist bei der Fettsucht deshalb niedrig, um all diese Effekte gering zu halten (97, 20). Die gedämpfte STH-Antwortfähigkeit bewahre das Fettgewebe vor dem Abbau, schreiben Sims und Hunter (92, 52). Dies wird von der Beobachtung bestätigt, daß auch kohlehydratreiche Nahrung die STH-Sekretion nach Stimulation beträchtlich senkt (71, 95).

4.5.1. STH-Spiegel, nüchtern

Auffallenderweise wird bei Frauen STH stärker sezerniert als bei Männern (70, 28). Ob für die erhöhten weiblichen Werte auch Prolactin verantwortlich ist, das sich von STH nicht sicher trennen läßt, ist noch nicht geklärt (79). Weil individuell starke Sekretionsschwankungen auftreten, variiert der Normbereich ebenfalls (88, 71).

Auch in unserer Untersuchung zeigten Frauen einen etwas höheren Nüchternwert als Männer. Unsere Werte stimmen mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, die von einer deutlich gedämpften STH-Antwortbereitschaft nach Stimulation berichten (81, 28, 25). Manchmal waren Nüchternwerte so niedrig, daß sie selbst radioimmunologisch nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Wir haben nachgewiesen, daß sich der entgleiste KH-Stoffwechsel durch eine wirksame und dauerhafte Gewichtsreduktion wieder normalisiert. Wirkt sie sich auch auf den Metabolismus des Wachstumshormons, dem eigentlichen Gegenspieler des Insulins im KH-Stoffwechsel aus ?

Die metabolischen Störungen besserten sich bei unseren Patienten nach der Operation, und zwar bei den Frauen um den 6. bis 9. Monat, bei Männern 3 Monate später. Lessof und Ball berichten ebenfalls von einem Anstieg nach 6 bis 12 Monaten bei Dicken nach Gewichtsreduktion (66, 6). Bei Ball erreichten einige Dicke normale STH-Spiegel, während andere weiterhin nur verringerte Werte zeigten, was offensichtlich eine Folge zu geringen Gewichtsverlustes war (6).

6 bis 9 Monate nach der Operation hat der Patient anscheinend den Punkt erreicht, wo er bei weiter bestehendem by-pass in den Hungerzustand gerät; denn die Fettdepots der Leber sind durch Mobilisation der Triglyceride aufgebraucht, und die vorher bestehende Hyperglycämie geht in normale KH-Toleranz über (55).

Bei der weiblichen Gruppe konnten wir zeigen, daß die Verbesserung der STH-Spiegel sich auf einem erhöhten Niveau einpendelt, ohne weiter in pathologische Bereiche zu steigen (siehe Abb. 4).

Indirekt verraten steigende STH-Spiegel eine Verbesserung des KH-Stoffwechsels, da der Glucoseabfall im Blut den wirksamsten Stimulus zur Ausschüttung von STH darstellt (84). Steigende STH-Werte haben, wie Husemann (55) zeigte, eine deutliche Wirkung auf das Wachstum der Dünndarmmukosa mit nachfolgender Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche. Hier

steuert der Körper offensichtlich der Malabsorption bei Jejunostomie im Sinne einer Adaptation an den verkürzten Dünndarm entgegen.

4.5.2. STH-Spiegel, nach körperlicher Belastung

Als wichtigste Stimuli für eine STH-Ausschüttung zählt Roth in seiner Arbeit auf: Hyperglycämie, schneller Blutzuckerabfall, Hungern und muskuläre Arbeit (84). Dabei konnte er bei dicken Erwachsenen keinen Anstieg des Wachstumshormons nach längerem Fasten oder körperlicher Belastung erzielen. Hunter erreichte bei seinen adipösen Patienten erst nach 8 Meilen Fußmarsch eine deutliche Anhebung der STH-Werte (52). Mehrere Autoren belasteten ihre dicken Probanden vergeblich. Dort, wo bei Normalgewichtigen imposante STH-Spitzen registriert werden konnten (von 2 ng auf 10 ng/ml STH), blieben bei Adipösen die Werte nahe Null (24).

Mit 225 kpm/min. wurden bei Dicken, die man eine Stunde am Ergometer belastete, nur niedrige STH-Antworten erreicht, während Normalgewichtige beeindruckende STH-Anstiege verzeichneten. Schröder (87, 88) empfahl als geeigneten Kurztest, die Patienten 10 Minuten lang 4 Stockwerke auf und ab laufen zu lassen. Wir führten unseren Belastungstest in ähnlicher Weise durch (siehe Kapitel 2.6.2.).

Tabelle 5 a und 5 b zeigen aber, daß wir keine signifikanten Unterschiede in den STH-Antworten vor und nach der Operation erreichen konnten. Wahrscheinlich war die Belastung insofern zu schwach, als ein Teil der dicken Patienten vor der Ausschaltungsoperation aufgrund der excessiven Fettmassen und ungenügenden Atemkapazität erhebliche Schwierigkeiten hatte, die geforderte

Leistung in einer vertretbaren Zeit zu erbringen. Da nach der Jejunioileostomie die Patienten unter Kalium-Verlust leiden, konnten andererseits einige Patienten wegen Muskelschwäche die von ihnen verlangte Belastung nur mit Mühe erledigen. Wir sehen also, daß der von Schröder (88) beschriebene Kurztest bei excessiv Dicken nicht angewendet werden kann.

Zusammenfassung:

Wie in den vorigen Kapiteln konnten wir auch hier nachweisen, daß sich die bei Adipositas verringerten STH-Spiegel nach Jejunioileostomie deutlich bessern und in den Normalbereich zurückgehen.

5. Zusammenfassung

Zur Behandlung der extremen Fettsucht eignet sich am ehesten die Jejunioileostomie. Vor und nach dieser Operation wurden bei excessiv adipösen Patienten folgende Parameter bestimmt:

- Die Glucose-Toleranz nach oraler Glucose-Belastung
- Insulinspiegel, nüchtern und nach Glucose-Belastung
- STH-Spiegel, nüchtern und nach körperlicher Belastung (Treppensteigen).

Die Ausschaltungsoperation verursacht eine nachhaltige Gewichtsreduktion und führt zu folgenden Stoffwechselveränderungen:

- Bei Patienten mit KH-Intoleranz tritt nach oraler Glucose-Belastung eine deutliche Normalisierung der vorher pathologischen Glucose-Toleranz ein. Auch die Nüchtern-Glucose-spiegel fallen ab.
- Bei beiden Patientengruppen (normaler und pathologischer Stoffwechsellage) sinken die Nüchtern-Insulinspiegel und die Belastungswerte innerhalb des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich in die Normalbereiche.
- Die STH-Nüchternwerte steigen bei Frauen und Männern etwa um den 9. postoperativen Monat von sehr niedrigen auf normale Spiegel.
- Als klinischer Kurztest eignet sich Treppensteigen zur Sekretionsstimulation unterdrückter STH-Spiegel nicht.

Vor dem Hintergrund der Frage nach den Ursachen der Fettsucht werden die vorgelegten Ergebnisse kritisch untersucht. Daran schließt sich die Erörterung von Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und verringerter STH-Spiegel bei extremer Fettsucht an.

Literaturverzeichnis

- 1) Amatruda, J.M.
Livingston, J.N.
Lockwood, D.H.
Insulin Receptor: Role in the
Resistance of Human Obesity
to Insulin
Science 188, 264-266 (1975)
- 2) Archer, J.A.
Gordon, P.
Roth, J.
Defect in Insulin Binding to
Receptors in Obese Man
J. Clin. Invest. 55, 166-174 (1975)
- 3) Ashworth, N.
Creedy, S.
Hunt, J.N.
Mahon, S.
Newland, P.
Effect of Nightly Food Supplements
on Food Intake in Man
Lancet II, 685 (1962)
- 4) Bagdade, J.D.
Biermann, E.L.
Porte, D. Jr.
Significance of Basal Insulin Levels
in the Evaluation of the Insulin Re-
sponse to Glucose in Diabetic and
Nondiabetic Subjects
J. Clin. Invest. 46, 1549 (1967)
- 5) Bagdade, J.D.
Porte, D. Jr.
Brunzell, J.D.
Biermann, E.L.
Basal and Stimulated Hyperinsuli-
nism: Reversible Metabolic Seque-
lae of Obesity
J. Lab. Clin. Med. 93, 563-569 (1974)
- 6) Ball, M.E.
El Khodary, A.Z.
Growth Hormone Response in the
Thinned Obese
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 498
(1972)
- 7) Bansi, H.W.
Einteilung und Pathogenese der
Adipositas
Med. Ernährung 3, 73 (1962)

- 8) Berger, M. Gewichtsreduktion und Glucose-
Baumhoff, E. Toleranz bei Adipositas
Gries, F.A. Dtsch. Med. Wochenschr. 101,
307-311 (1976)

- 9) Bergmeyer, H.U. Methoden der enzymatischen Ana-
lyse
2. Auflage, Verlag Chemie, Wein-
heim, Bd. II, 1172 (1970)

- 10) Biermann, E.L. Obesity and Diabetes: The Odd
Bagdade, J.D. Couple
Porte, D. Jr. Am. J. Clin. Nutr. 21, 1434-1437
(1968)

- 11) bioscientia Radioimmunologische Insulinbe-
stimmung
Mitteilung Nr. 1, Ingelheim (1974)

- 12) Björntorp, P. The Effect of Physical Training on
de Jonge, K. Insulin Production in Obesity
Sjöström, L. Metabolism 19, 631 (1970)
Sullivan, L.

- 13) Björntorp, P. Number and Size of Adipose Tissue
Sjöström, L. in Fat Cells in Relation to Metabo-
lism in Human Obesity
Metabolism 20, 703-713 (1971)

- 14) Blazquez, E. The Effect of a High-Carbohydrate
Quijada, C.L. Diet on Glucose, Insulin Sensitivity
and Plasma Insulin in Rats
J. Endocr. 44, 107-113 (1969)

- 15) Boehringer Mannheim Gluco-50-Probetrun^R
G. 811

- 16) Bortz, W.M.
Wrodsen, A.
Issekutz, B.
Rodahl, K.
Weight Loss and Frequency of Feeding
N. Engl. J. Med. 274, 376 (1966)

- 17) Boshell, R.
Chandalla, H.B.
Kreisberg, R.A.
Roddam, R.F.
Serum Insulin in Obesity and Diabetes Mellitus
Am. J. Clin. Nutr. 21, 1419-1428 (1968)

- 18) Bray, G.A.
Trygstad, O.
Lipolysis in Human Adipose Tissue: Comparison of Human Pituitary Hormones with Other Lipolytic Agents
Acta Endocrinol. (Kbh.) 70, 1-20 (1972)

- 19) Bundesministerium für Familie, Gesundheit und Soziales
Ernährungsbericht 1976

- 20) Butenandt, O.
Humanes Wachstumshormon
1. Aufl. Thieme, Stuttgart (1974)

- 21) Butterfield, W.J.
Hanley, T.
Whicelow, M.J.
Peripheral Metabolism of Glucose and Free Fatty Acids during Oral Glucose Tolerance Test
Metabolism 14, 851-866 (1965)

- 22) Cerasi, E.
Luft, R.
Pathogenesis of Diabetes in Man
Isr. J. Med. Sci.: Vol. 8, No. 3 207-219 (1972)

- 23) Chlouverakis, C.
White, P.A.
Obesity and Insulin Resistance in the Obese Hyperglycemic Mouse (ob/ob)
Metabolism 18, 998 (1969)

- 24) Chlouverakis, C.
Klocke, R.A.
Metabolic Effects of Exercise in Human Obesity
Diabetes 23, (Suppl. 1), 368 (1974)

- 25) Copinschi, G.
Wegienka, L.C.
Hane, S.
Forsham, P. Effect of Arginine on Serum Levels
of Insulin and Growth Hormone in
Obese Subjects
Metabolism 16, 485-491 (1967)
- 26) Crofford, O.B.
Okajama, T. Insulin-Receptor-Interaction in
Isolated Fat Cells
Diabetes 19, Suppl. 1, 369 (1969)
- 27) Curtius, H.Ch.
Roth, M. Clinical Biochemistry: Principles
and Methods
de Gruyter, Berlin (1974)
- 28) Danowski, T.S.
Tsai, C.R.
Sieracki, J.C.
Morgan, C.R.
Alley, R.A.
Robbins, T.J. Serum Growth Hormone and Insulin
in Females without Glucose Intole-
rance
Metabolism 18, 811 (1969)
- 29) Doyle, M.D.
Morse, L.M.
Gowan, J.S.
Parsons, M.R. Observations on Nitrogen and Energy
Balance in Young Men Consuming
Vegetarian Diets
Am. J. Clin. Nutr. 17, 367-372
(1965)
- 30) El Khodary, A.Z.
Ball, M.F.
Oweiss, J.M.
Canary, J.J. Insulin Secretion and Body Compo-
sition in Obesity
Metabolism 21, 641 (1972)
- 31) Enghardt, A.
Kasperek, R.
Liebermeister, H. Studies on Glucose Utilization and
Insulin Responsiveness of Human
Subcutaneous Adipose Tissue in
Obese and Nonobese Subjects
Horm. Metab. Res. 3, 266-272
(1971)

- 40) Gordon, P.
Roth, J. Plasma Insulin: Fluctuations in the Big Insulin Component in Man after Glucose and Other Stimuli
J. Clin. Invest. 48, 2225 (1969)
- 41) Grey, N.
Kipnis, D.M. The Effect of Diet Composition on the Hyperinsulinemia of Obesity
N. Engl. J. Med. 285, 827 (1971)
- 42) Grosse-Brockhoff, F. Die Bedeutung des Adipositas als Krankheitsursache, ihre Therapie und Prophylaxe
Dtsch. Med. Wochenschr. 78, 399 (1953)
- 43) Hales, C.N.
Randle, P.J. Immunoassay of Insulin-Antibody Precipitate
Biochem. J. 84, 79 (1962)
- 44) Hausmann, L. Radioimmunologische Insulin-Bestimmung für die Klinik
Diagnostik 7, 21-23 (1974)
- 45) Hausmann, L.
Klähn, D.
Klinek, J.
Kaffarnik, H. Basale und reaktive Proinsulin- und Insulinsekretion bei Frauen mit Übergewicht
Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 284 (1975)
- 46) Herbert, V.
Lan, K.S.
Gottlieb, C.W.
Bleicher, S.J. Coated Charcoal Immunoassay of Insulin
J. Chir. Endocr. 25, 1375-1384 (1965)
- 47) Hochrein, M.
Schleicher, K. Zu den Ursachen der Fettleibigkeit
Ärztli. Praxis 18, 991 (1966)

- 48) Hollifield, G.
Parson, W. Metabolic Adaptations to a "Stuff
and Starve" Feeding Program
J. Clin. Invest. 41, 245 (1962)
- 49) Horton, E.S.
Felig, P. Human Experimental Obesity:
Basal Forearm Metabolism and
Runge, E.F. Response to Intra Arterial Insulin
Sims, E.A. Infusion
Isr. J. Med. Sci. 8, 814 (1972)
- 50) Huchzermeyer, H.
Rudorff, K.H. Tierexperimentelle Untersuchungen
Staub, W. zum Problem der Insulinresistenz
bei Adipositas und Diabetes mellitus
Z. klin. Chem. - klin. Biochem. 11,
249 (1973)
- 51) Hundley, J.M. Diabetes - Overweight, US Problems
J. Am. diet. Ass. 32, 417 (1956)
- 52) Hunter, W.M.
Fonseka, C.A. The Role of Growth Hormone in the
Passmore, R. Mobilization of Fuel for Muscular
Exercise
Quart. J. Exp. Physiol. 50, 406
(1965)
- 53) Husemann, B. Dünndarmausschaltung zur Therapie
der extremen Adipositas
Dtsch. Med. Wochenschr. 49, 2343
(1973)
- 54) Husemann, B. Die chirurgisch induzierte Malabsorp-
tion zur Therapie der extremen Fett-
sucht - eine tierexperimentelle und
klinische Studie
Fortschr. Med. 93, 1397 (1975)
- 55) Husemann, B. Die chirurgische Therapie von Adi-
positas und Hyperlipidämie
Witzstrock, Baden-Baden (1975)

- 56) Irwin, J.M.
Feeley, R.M. Frequency and Size of Meals
Am. J. Clin. Nutr. 20, 816 (1967)
- 57) Jackson, I.M.
McKiddie, M.T.
Buchanan, K.D. Effect of Fasting on Glucose and
Insulin Metabolism of Obese
Patients
Lancet I, 285 (1969)
- 58) Jackson, R.A.
Moloney, M.
Lowy, C.
Wright, A.D.
Hartog, M.
Pilkington, T.R.E.
Fraser, T.R. Differences between Metabolic Re-
sponses to Fasting in Obese Diabe-
tic and Obese Nondiabetic Subjects
Diabetes 20, 214 (1971)
- 59) Karam, J.H.
Grodsky, G.M.
Forsham, P.H. Excessive Insulin Response to
Glucose in Obese Subjects as
Measured by Immunochemical
Assay
Diabetes 12, 197-203 (1963)
- 60) Karam, J.H.
Grodsky, G.M.
Forsham, P.H. The Relationship of Obesity and
Growth Hormone to Serum Insulin
Levels
Am. NY. Acad. Sci. 131, 374 (1965)
- 61) Karam, J.H.
Grodsky, G.M.
Forsham, P.H. Insulin Secretion in Obesity:
Pseudodiabetes
Am. J. Clin. Invest. 21, 1445 (1968)
- 62) Knittle, J.L.
Hirsch, J. Effect of early Nutrition on the De-
velopment of Rat Epididymal Fat
Pads: Cellularity and Metabolism
J. Clin. Invest. 47, 2091 (1968)
- 63) Knittle, J.L. Adipositas und zellulärer Aufbau der
Fettdepots
Triangel 13, 57 (1974)

- 64) Kreisberg, R.A.
Boshell, B.R.
Di Placidoss, J.
Roddam, R.F.
Insulin Secretion in Obesity
N. Engl. J. Med. 276, 314 (1967)
- 65) Laube, H.
Köhle, K.
Ditschuneit, H.
Pfeiffer, E.F.
Dauererfolg von Fastenkuren
Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 830
(1972)
- 66) Lessof, MH.
Young, S.M.
Greenwood, F.C.
Growth Hormone Secretion in Obese
Subjects
Guy's Hosp. Rep. 115, 65 (1966)
- 67) Livingston, J.N.
Cuatrecasas, P.
Lockwood, D.H.
Insulin Insensitivity of Large Fat
Cells
Science 177, 626-628 (1972)
- 68) Luft, R.
Cerasi, E.
Andersson, B.
Obesitas as an Additional Factor in
the Pathogenesis of Diabetes
Acta Endocrinol. (Kbh) 59, 344
(1968)
- 69) Mehnert, H.
Förster, H.
Stoffwechselkrankheiten
2. Aufl. Thieme, Stuttgart (1975)
- 70) Merimee, T.J.
Burgess, J.A.
Rabinowitz, D.
Sex Determined Variations in Serum
Insulin and Growth Hormone Responses
to Amino Acid Stimulation
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 26,
791 (1966)
- 71) Merimee, T.J.
Rabinowitz, D.
A Survey of HGH-Secretion and Action
Metabolism 22, 1235-1251 (1973)
- 72) Metropolitan Life
Insurance, Co.
Statistics Bulletin
40, Nov., Dez. (1959)

- 73) Miller, D.S. :
Mumford, P. Gluttony: An Experimental Study
 of Overeating Low or High Protein
 Diets
 Am. J. Clin. Nutr. 20, 1212-1222
 (1967)
- 74) Morgan, C.R. Human Growth Hormone Immuno-
 assay Two-Antibody Method using
 J-125 Tracer
 Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121,
 62 (1966)
- 75) Olefsky, J. Metabolic Effects of Increased
 Crapo, P.A. Caloric Intake in Man
 Ginsberg, H. Metabolism 24, 495-503 (1975)
 Reaven, G.M.
- 76) Payne, J.H. Metabolic Observations in Patients
 De Wind, L.T. with Jejunoileic Shunts
 Commons, R. Am. J. Surg. 106, 273 (1961)
- 77) Payne, J.H. Surgical Treatment of Morbid
 De Wind, L.T. Obesity. Sixteen Years of Experience
 Schwab, C.E. Arch. Surg. 106, 432-437 (1973)
- 78) Perley, M. Plasma Insulin Responses to Glucose
 Kipnis, D.M. and Tolbutamide of Normal Weight,
 Obese Diabetic and Nondiabetic Sub-
 jects
 Diabetes 15, 867 (1966)
- 79) Pfeiffer, E.F. Menschliches Wachstumshormon Dar-
 Melani, F. stellung, Bestimmung im Blut und
 klinische Bedeutung
 Dtsch. Med. Wochenschr. 17, 846 (1968)
- 80) Pfeiffer, E.F. Obesity, Islet Function and Diabetes
 mellitus
 Acta Endocrinol. (Suppl. 173) (Kbh)
 181 (1973)

- 89) Schröder, K.E.
Raptis, S.
Pfeiffer, E.F. Insulin Induced Changes in Blood
Glucose and HGH in Normal Growth
retarded and obese Subjects. A Sur-
vey of 328 Insulin Tolerance Tests
Acta Endocrinol. (Suppl.) (Kbh)
173, 96 (1973)
- 90) Schultz, R.B. Metabolic Aspects of Obesity
Metabolism 22, 359 (1973)
- 91) Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie
3. Aufl. Thieme, Stuttgart (1976)
- 92) Sims, E.A.H.
Horton, E.S. Endocrine and Metabolic Adaptation
to Obesity and Starvation
Am. J. Clin. Nutr. 21, 1455 (1968)
- 93) Sims, E.A.H.
Horton, E.S.
Salans, L.B. Inducible Metabolic Abnormalities
during Development of Obesity
Ann. Rev. Med. 22, 235 (1971)
- 94) Sims, E.A.H.
Danforth, E.Jr.
Horton, E.S.
Glennon, J.A.
Bray, G.A.
Salans, L. Experimental Obesity in Man
Isr. J. Med. Sci. 8, 813 (1972)
- 95) Sims, E.A.H.
Danforth, E.
Horton, E.S.
Bray, G.A.
Glennon, J.A.
Salans, L.B. Endocrine and Metabolic Effects of
Experimental Obesity in Man
Rec. Progr. Horm. Res. 29, 457
(1973)
- 96) Soli, A.H.
Kahn, E.-R.
Neville, D.M.
Roth, J. Insulin Receptor Deficiency in
Genetic and Acquired Obesity
J. Clin. Invest. 56, 769 (1976)

- 97) Stein, M.
Kipnis, D.M.
Daughaday, W. The Effect of Human Growth Hormone
on Plasma Insulin Dynamics in Man
J. Lab. Clin. Med. 60, 1022 (1962)
- 98) Steiner, D.F.
Cunningham, S. Insulin Biosynthesis: Evidence for
a Precursor
Science 157, 697 (1967)
- 99) Strohmeyer, G. Klinische Pathophysiologie Hgb.
Siegenthaler, W.
3. Aufl., 236, Thieme, Stuttgart
(1976)
- 100) Stunkard, A.J.
Blumenthal, S.A. Glucose Tolerance and Obesity
Metabolism 21, 599-602 (1972)
- 101) Tiengo, A.
Assan, R.
Tchobroutsky, M. Metabolic and Hormonal Patterns
after three Days of Total Fasting in
27 Obese and Nonobese Subjects
Isr. J. Med. Sci. 8, 821 (1972)
- 102) Trémolières, J. Adipositas und Ernährungsgewohn-
heiten
Triangel 13, 73 (1974)
- 103) Wegienka, L.C.
Grodsky, G.M.
Karam, J.H.
Grasso, S.G.
Forsham, P.H. Comparison of Insulin and 2-Deoxy-
D-Glucose Induced Glycopenia as
Stimulators of HGH-Secretion
Metabolism 16, 245-256 (1967)
- 104) York, D.A.
Steinke, J.
Bray, G.A. Hyperinsulinemia and Insulin Re-
sistance in Genetically Obese Rats
Metabolism 21, 277 (1972)

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Hegemann, daß ich an seiner Klinik diese Arbeit durchführen konnte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. B. Husemann für die freundliche Überlassung des Themas, seine stete Hilfsbereitschaft und umsichtigen Rat bei der Lösung anstehender Probleme.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Kraus, der mir im Labor hilfreich zur Seite stand.

Lebenslauf

Am 20. April 1950 wurde ich, Franz Xaver Michael Münkel als zweites Kind meiner Eltern, Vinzenz Münkel, Oberlehrer und seiner Frau Katharina Münkel, geb. Engert, Hausfrau, in Herzogenaurach, Kreis Erlangen-Höchstädt, Bayern geboren.

Nach fünf Jahren Volksschule in Herzogenaurach trat ich im September 1961 in das Humanistische Gymnasium Fridericianum in Erlangen ein. Im Juni 1970 erwarb ich dort mit dem Abitur die Hochschulreife.

An der Universität Erlangen-Nürnberg schrieb ich mich im Wintersemester 1970 für das Fach Humanmedizin ein. Die ärztliche Vorprüfung legte ich dort im April 1973 ab.

Nach sechs klinischen Semestern begann ich Anfang März 1976 mit dem medizinischen Staatsexamen, das ich am 4. August 1976 erfolgreich abgeschlossen habe.

Erlangen, im Dezember 1976

Franz Xaver Michael Josef M ü n k e l

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990